

动脉灌注替罗非班在处理颅内动脉瘤栓塞术中急性血栓栓塞的研究

田红岸, 赵卫, 易根发

【摘要】 目的 探讨动脉灌注盐酸替罗非班在处理颅内动脉瘤栓塞术中急性血栓栓塞的有效性及安全性。**方法** 收集 2010 年 1 月至 2012 年 4 月 10 例行颅内动脉瘤栓塞术中发生血栓栓塞患者, 其中 9 例采用盐酸替罗非班动脉内靶向灌注处理, 作为研究对象, 另 1 例采用尿激酶动脉溶栓处理。9 例均在完成动脉瘤腔致密填塞后, 经微导管行盐酸替罗非班 0.5 ~ 1.0 mg 靶向灌注, 并配合使用微导管、微导丝机械碎栓。术后进行 DSA 或 CT 追踪随访, 观察有无脑梗死或脑出血发生。**结果** 9 例术中造影血管均完全再通, 且术中 CT 均未发现颅内新增出血征象; 术后 3 ~ 7 d 复查 CT 发现不同程度脑梗死 4 例; 术后 1 个月后复查, 遗留不同程度神经功能缺损 2 例, 余均恢复良好。**结论** 颅内动脉瘤栓塞术中处理急性血栓栓塞并发症时, 经动脉靶向灌注盐酸替罗非班是一种安全、有效的方法。

【关键词】 颅内动脉瘤; 并发症; 血栓; 替罗非班; 动脉内灌注

中图分类号: R743.4 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2012)-09-0718-04

Application of intra-arterial infusion of tirofiban in dealing with acute thromboembolism occurred during embolization therapy for intracranial aneurysms: a preliminary study TIAN Hong-an, ZHAO Wei, YI Geng-fa Medical Imaging Center, the First Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming 650031, China

Corresponding author: ZHAO Wei, E-mail: kyyyzhaowei@vip.km169.net

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of intra-arterial infusion of tirofiban in managing acute thromboembolism occurred during embolization therapy for intracranial aneurysms. **Methods** A total of 10 patients with acute thromboembolism, which occurred during embolization therapy for intracranial aneurysms, were enrolled in this study. The patients were encountered in authors' hospital during the period from Jan. 2010 to Apr. 2012. Intra-arterial infusion of tirofiban was carried out in nine patients (study group), while intra-arterial thrombolytic therapy with urokinase was performed in one patient (control group). After complete embolization of the aneurysmal cavity was accomplished, the intra-arterial infusion of tirofiban (0.5 - 1.0 mg) via a micro-catheter started, and at the same time the micro-catheter as well as micro-guidewire was used to mechanically crush the thrombus into small pieces. After the treatment, DSA or CT was performed to check the results to see if there was any cerebral infarction or intracranial hemorrhage. The clinical results were analyzed. **Results** Angiography performed during the procedure showed that in all the nine patients of the study group the diseased vessels were re-opened, and no signs of newly-developed intracranial bleeding were detected on CT scans. CT scanning performed 3 - 7 days after the treatment demonstrated different degrees of cerebral infarction in 4 cases. Follow-up examination one month after the treatment showed that different degrees of dysnesia were left over in two patients. The other seven patients recovered well. **Conclusion** For acute thromboembolism occurred during embolization therapy for intracranial aneurysms, intra-arterial infusion of tirofiban is a safe and effective treatment. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 718-721)

【Key words】 intracranial aneurysm; complication; thrombus; tirofiban; intra-arterial infusion

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2012.09.003

作者单位: 650031 昆明医科大学第一附属医院医学影像中心

通信作者: 赵卫 E-mail: kyyyzhaowei@vip.km169.net

血栓栓塞是颅内动脉瘤介入栓塞术中较常见的严重并发症, 是术后致残、致死最主要的原因之

一。随着神经介入的发展,颅内支架的广泛运用,术中发生动脉血栓栓塞亦随之增多,据 Workman 等^[1]统计,血栓在支架及弹簧圈表面形成的概率为 7%。为此,为预防术中血栓栓塞的发生,术前须充分抗凝及抗血小板治疗,术中充分全身肝素化。目前对于术中出现血栓栓塞,大多采用尿激酶(UK)进行溶栓,效果确切,但高出血率严重制约其在颅内动脉瘤栓塞术中的广泛应用。盐酸替罗非班是一种非肽类血小板糖蛋白 II b/III a 受体的可逆性拮抗剂,半衰期短,致出血率低,在冠状动脉介入诊疗方面得到广泛应用,目前已逐渐用于神经介入方面。我科采用动脉内靶向灌注盐酸替罗非班处理动脉瘤栓塞术中血栓栓塞 9 例,报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

2010 年 1 月至 2012 年 4 月在我科行颅内动脉瘤栓塞术 137 例患者,术中发生动脉急性血栓栓塞 10 例,其中采用尿激酶动脉溶栓处理 1 例,采用盐酸替罗非班动脉靶向灌注处理 9 例。9 例患者中男性 5 例,女性 4 例,年龄 40 ~ 64 岁,平均年龄 51.9 岁。Hunt-Hess 分级 0 级 2 例,Ⅰ级 1 例,Ⅱ级 4 例,Ⅲ级 2 例。

1.2 影像学资料

患者入院前均行头部 CT 检查,显示广泛蛛网膜下腔出血(SAH)6 例,余 3 例 CTA 发现颅内动脉瘤。术前常规行头颅 DSA 及 3D-DSA 检查,明确动脉瘤位置、形态、大小以及与邻近血管的关系。共发现动脉瘤 12 枚(2 例多发),均为宽颈动脉瘤,其中前交通动脉 5 枚,大脑中动脉-M1 段 4 枚,颈内动脉 3 枚。术中造影均显示血管不同程度流通受阻,管腔内不规则形态充盈缺损,明确动脉内急性血栓形成。

1.3 围手术期处理

术前进行三大常规、肝肾功能、凝血功能、心电图等检查。无 SAH 者术前 3 d 口服氯吡格雷 75 mg/d 及阿司匹林 100 mg/d;有 SAH 者术前 1 h 给予氯吡格雷 300 mg 及阿司匹林 300 mg 顿服。为防止脑血管痉挛及脑缺血发生,术前 1 d 开始静脉持续泵入尼莫地平(3 ~ 5 ml/h)。介入术开始前先行头颅 CT 平扫,普通肝素进行全身肝素化(45 u/kg 体重),并每隔 1 h 加注 1 000 u。

9 例患者在结束手术时均静脉推注普通肝素 2 000 u 维持低血凝状态,并延迟 6 h 后拔出动脉

鞘。对有支架植入的 7 例患者,术后 3 d 皮下注射低分子肝素 4 000 u(每 12 h 1 次),并口服氯吡格雷 75 mg/d、阿司匹林 100 mg/d,持续 6 个月。

1.4 治疗方法

9 例患者均采用 Seldinger 穿刺技术经股动脉入路,术中造影根据动脉瘤形态选择手术方式,8 枚动脉瘤行支架辅助弹簧圈栓塞术,4 枚动脉瘤仅进行弹簧圈栓塞。术中造影发现急性血栓栓塞后,尽快完成动脉瘤腔的致密性填塞,加大肝素用量(即刻静脉推注 1 000 u),迅速将神经微导管头端放置血栓远端,由远端开始注入盐酸替罗非班并节段性回拉微导管,直至头端位于血栓近端,同时配合使用微导管、微导丝进行机械碎栓,一般盐酸替罗非班用量为 0.5 ~ 1.0 mg,用 20 ~ 50 ml 生理盐水稀释,灌注速率 2 ~ 5 ml/min。每隔 2 min 行血管造影,直至血流通畅,管腔内充盈缺损消失,结束灌注。9 例患者使用 0.5 ~ 1.0 mg 替罗非班动脉内灌注后,30 min 左右血管均完全再通,随即行头颅 CT 扫描,并与治疗前 CT 比较,观察有无新增出血征象,9 例患者治疗前后头颅 CT 比较无确切新增出血。

1.5 评分

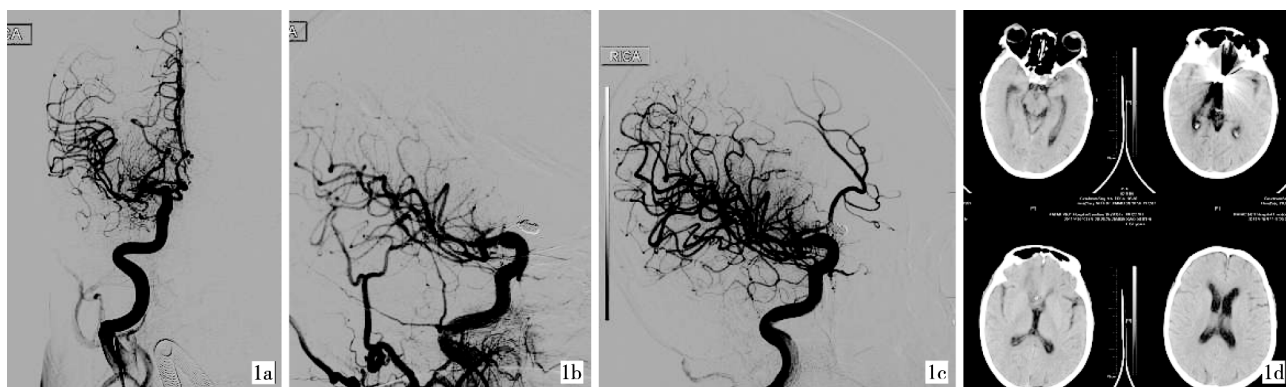
按格拉斯哥(GOS)预后评分对患者进行预后判定:1 分为死亡;2 分为植物状态生存;3 分为重残,意识清醒,需要人护理;4 分为中残,可自理;5 分为良好,恢复正常生活^[2]。本组中,7 例 5 分,1 例 4 分,1 例 3 分。

2 结果

9 例患者共发现 12 枚动脉瘤,采用支架辅助栓塞 8 枚,单纯弹簧圈栓塞 4 枚,术中使用盐酸替罗非班剂量 0.5 ~ 1.0 mg,平均 0.72 mg。处理完毕,9 例患者血栓栓塞段血管均完全再通,无再出血。术后 3、7 d CT 复查发现不同程度脑梗死 4 例,其中 1 例术后行去骨瓣减压;术后 1 个月后复查,轻度偏瘫(右下肢无力)1 例,不完全性偏瘫 1 例,余 7 例均完全恢复。见图 1、2。

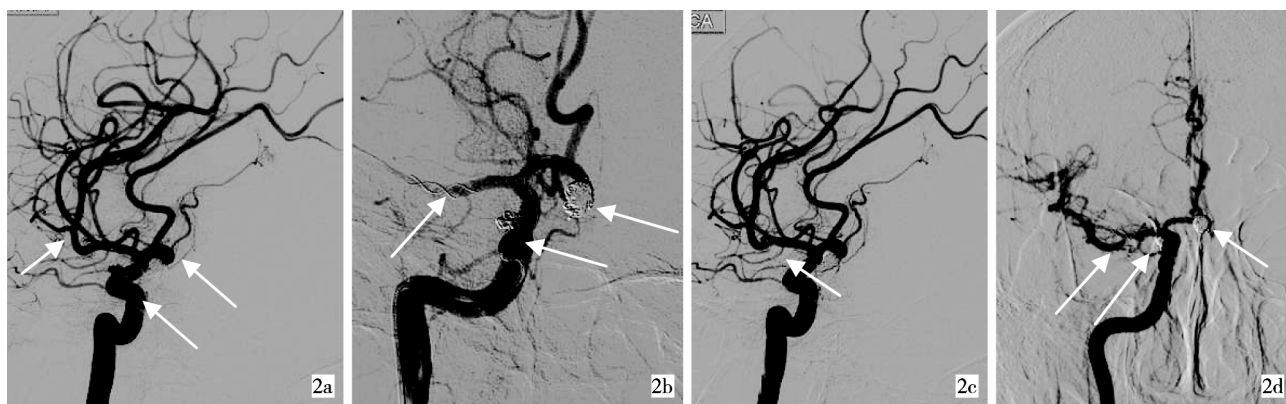
3 讨论

分析动脉瘤栓塞术中血栓栓塞发生的原因有以下几个方面^[1-3]:①术前抗凝、抗血小板不充分,术中全身肝素化不足,是其发生最重要的原因;②血管内操作致内膜损伤,内皮下胶原及血小板黏附蛋白暴露,诱发血小板聚集反应,形成血栓;③颅内支架植入,局部血流动力学改变,诱发血栓,我们发



1a 术前造影示前交通宽颈动脉瘤 **1b** 采用支架辅助弹簧圈栓塞技术 **1c** 经微导管靶向灌注盐酸替罗非班 **1d** 术后 7 d CT 复查,仅弹簧圈周边小范围水肿,未发现大面积梗死征象,术后患者恢复正常,无确切神经功能缺损

图 1 前交通动脉瘤栓塞术中血栓栓塞处理前后



2a 单纯用弹簧圈致密填塞前交通动脉瘤,继用支架辅助弹簧圈栓塞大脑中动脉-M1 段宽颈动脉瘤 **2b** 支架植入后再次造影发现大脑中动脉显影缓慢,支架内不规则充盈缺损,血栓形成;迅速采用支架辅助技术致密性栓塞床突段动脉瘤 **2c** 确认动脉瘤均已得到完全性填塞后,将微导管到位血栓处,靶向灌注盐酸替罗非班 0.5 mg 并配合微导管、微导丝的机械碎栓作用,最终大脑中动脉完全再通 **2d** 术后 3 个月 DSA 复查,动脉瘤均完全性闭塞未见显影,大脑中动脉通畅,支架位置形态良好,患者恢复良好,仅右下肢肌力欠佳(4 级)

图 2 多发动脉瘤栓塞术中血栓栓塞处理前后

现网孔密集、金属含量高的支架(如 LEO 支架)更容易诱发血栓形成,本组 7 例使用的支架均为 LEO 支架;长时间导管导丝的机械刺激引起血管痉挛致血流缓慢也是重要原因。

盐酸替罗非班(欣维宁)是一种非肽类血小板糖蛋白 II b/III a 受体的可逆性拮抗剂,该受体是与血小板聚集过程有关的主要血小板表面受体。血小板激活、粘附和聚集是动脉内血栓形成的关键性起始步骤,盐酸替罗非班通过精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列占据血小板糖蛋白 II b/III a 的交连位点,竞争性抑制凝血因子 I 或血管假血友病相关因子介导的血小板聚集,抑制血小板活化、粘附和聚集,从而达到抗血小板作用。研究表明替罗非班还能分解新鲜血栓簇,即使是已有部分纤维化的血栓^[4-6]。Mangiafico 等^[7]及李曦铭等^[8]研究发现,替罗非班可

以改善新鲜梗死组织的微循环,抑制微循环血栓,间接增加微循环灌注,具有一定的神经保护功能。替罗非班半衰期短,仅为 1.6 h;药效快,给药 5 min 后对血小板抑制作用可达 96%;对全身纤溶系统影响小,停药 2 ~ 4 h 后血小板功能基本恢复正常^[2-3]。短半衰期及对纤溶系统低影响的优点可以让更多复杂手术成为可能,例如溶栓术后 1.5 h 可行脑室切开,不增加相应出血风险^[9]。2007 年 SaTIS 实验证实替罗非班在急性卒中中使用的安全性^[10]。2011 年 Baik 等^[4]对 3 例脑梗死患者行动脉内灌注替罗非班处理,均得到很好的疗效和预后,再次证实替罗非班的高疗效及安全性^[7,9]。

UK 是常用的溶栓剂,其作用于内源性纤维蛋白溶解系统能催化裂解纤溶酶原成纤溶酶,降解纤维蛋白凝块、纤维蛋白原、凝血因子 V 和凝血因子

VIII等。但其半衰期较长,致出血率较高,用于颅内动脉瘤等高出血风险的疾病受限制。Kang 等^[11]通过总结 234 例血栓栓塞患者的不同处理方式,认为经动脉内灌注替罗非班处理急性血栓安全、有效,其血管再通率在 95%左右,且未发现替罗非班所致再出血。替罗非班联合 UK 处理冠状动脉支架内血栓得到公认的疗效及安全性,近年国内开始研究两者联合使用治疗急性脑梗死^[6-8,10],认为 UK 有加强替罗非班溶栓作用,两者药效可以相互叠加和互补,并再一次证明了脑动脉内灌注替罗非班是安全的。

在血管成形术中,替罗非班常与肝素联用由静脉输注,起始推注剂量为 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$,而后以 0.15 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速率维持滴注,已达到预防及溶解血栓的作用。经动脉内靶向灌注血栓部位,有局部高浓度及对全身纤溶系统影响低的优点^[4,12]。一般经动脉灌注剂量为静脉剂量的 80%左右,即 0.5 ~ 1.0 mg^[11],用 20 ~ 50 ml 生理盐水稀释后,经微导管缓慢灌注,速率为 2 ~ 5 ml/min。Baik 等^[4]在脑梗死患者溶栓过程中,盐酸替罗非班最大使用量达 1.5 mg,闭塞血管在 30 min 左右再通,且未出现颅内出血。同时他还阐述了替罗非班经动脉优于经静脉灌注,认为小剂量动脉靶向灌注有着与常规剂量静脉滴注相同效果,且对全身纤溶系统影响更小。但最近研究发现,替罗非班可引起严重血小板减少症^[13-14],Huxtable 等^[15]认为自身免疫反应是重要原因,并建议在使用替罗非班时加强血小板监测,在发生致命性出血或血小板严重减少时,输注血小板是有效的。

综上所述,经动脉靶向灌注盐酸替罗非班处理颅内动脉瘤栓塞术中血栓栓塞有很好的疗效及安全性,但仍缺乏循证医学证据,由于本组病例数有限,替罗非班的其他潜在限制仍需大样本随机对照试验进一步深入研究。

【参考文献】

- [1] Workman MJ, Cloft HJ, Tong FC, et al. Thrombus formation at the neck of cerebral aneurysms during treatment with Guglielmi detachable coils[J]. Am J Neuroradiol, 2002, 23: 1568 - 1576.
- [2] Bruening R, Mueller - Schunk S, Morhard D, et al. Intra - procedural thrombus formation during coil placement in ruptured intracranial aneurysms: treatment with systemic application of the glycoprotein IIb/IIIa antagonist tirofiban[J]. Am J Neuroradiol, 2006, 27: 1326 - 1331.
- [3] 冯 雷, 潘 力, 冯 光, 等. 替罗非班联合尿激酶超选择动脉溶栓治疗急性大脑中动脉栓塞的实验研究[J]. 天津医药, 2011, 39: 1150 - 1152.
- [4] Baik SK, Oh SJ, Park KP, et al. Intra-arterial tirofiban infusion for partial recanalization with stagnant flow in hyperacute cerebral ischemic stroke[J]. Interv Neuroradiol, 2011, 17: 442 - 451.
- [5] Guo J, Xu M, Xi Y. Tirofiban-induced diffuse alveolar hemorrhage: after primary angioplasty[J]. Tex Heart Inst J, 2012, 39: 99 - 103.
- [6] 任晓楠, 王乐丰, 王明生, 等. 早期应用大剂量替罗非班对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊介入术后血小板聚集功能及活性的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40: 131 - 135.
- [7] Mangiafico S, Cellerini M, Nencini P, et al. Intravenous tirofiban with intra-arterial urokinase and mechanical thrombolysis in stroke: preliminary experience in 11 cases [J]. Stroke, 2005, 36: 2154 - 2158.
- [8] 李曦铭, 柴仁贵, 丛洪良, 等. 替罗非班对急性心肌梗死再灌注模型猪的梗死区微血管的保护作用 [J]. 中华老年医学杂志, 2012, 31: 63 - 67.
- [9] Song TJ, Lee KO, Kim DJ, et al. Rescue treatment with intra-arterial tirofiban infusion and emergent carotid stenting [J]. Yonsei Med J, 2008, 49: 857 - 859.
- [10] Chiti A, Pizzanelli C, Terni E, et al. A case of recurrent basilar artery occlusion successfully treated with repeated intravascular procedures[J]. Neurologist, 2011, 17: 95 - 97.
- [11] Kang HS, Kwon BJ, Roh HG, et al. Intra-arterial tirofiban infusion for thromboembolism during endovascular treatment of intracranial aneurysms[J]. Neurosurgery, 2008, 63: 230 - 237.
- [12] Lang SH, Manning N, Armstrong N, et al. Treatment with tirofiban for acute coronary syndrome (ACS): a systematic review and network analysis[J]. Curr Med Res Opin, 2012, 28: 351 - 370.
- [13] Tuhta AG, Ye ildağ O, Köprülü D. Tirofiban-associated acute thrombocytopenia[J]. Acta Cardiol, 2006, 61: 577 - 579.
- [14] Acar G, Sökmen G, Nacar AB, et al. Efficient tirofiban infusion resulting in resolution of intracoronary thrombus[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2008, 36: 197.
- [15] Huxtable LM, Mohammad JT, Rakkar AS. Frequency and management of thrombocytopenia with the glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists[J]. Am J Cardiol, 2006, 97: 426 - 429.

(收稿日期:2012-05-25)

(本文编辑:侯虹鲁)